

Donnerstag

№ 49.

4. December 1890.

## DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Sechszehnter Jahrgang.

Redacteur Sanitäts-Rath Dr. S. Guttman in Berlin W.

Verlag von Georg Thieme, Leipzig-Berlin.

Nachdruck nur unter Quellenangabe gestattet.

I. Aus dem hygienischen Institut des Herrn Geheimerath Koch in Berlin.

### Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren.

Von Stabsarzt Dr. Behring, Assistenten am Institut, und Dr. Kitasato aus Tokio.

Bei unseren seit längerer Zeit fortgesetzten Studien über Diphtherie (Behring) und Tetanus (Kitasato) sind wir auch der therapeutischen und der Immunisierungsfrage nähergetreten, und bei beiden Infectiouskrankheiten ist es uns gelungen, sowohl inficirte Thiere zu heilen, wie die gesunden derartig vorzubehandeln, dass sie später nicht mehr an Diphtherie bezw. am Tetanus erkranken.

Auf welche Weise die Heilung und die Immunisierung zu erreichen ist, darauf soll an dieser Stelle nur soweit eingegangen werden,<sup>1)</sup> als nothwendig ist, um die Richtigkeit des folgenden Satzes zu beweisen.

„Die Immunität von Kaninchen und Mäusen, die gegen Tetanus immunisirt sind, beruht auf der Fähigkeit der zellenfreien Blutflüssigkeit, die toxischen Substanzen, welche die Tetanusbacillen produciren, unschädlich zu machen.“

Die Erklärung für die Immunität, welche im vorstehenden Satz zum Ausdruck gebracht ist, wurde in denjenigen Arbeiten, die in neuerer Zeit sich mit der Immunitätsfrage beschäftigten, noch nicht in Erwägung gezogen.

Ausser mit der Phagocytosenlehre, die in der vitalen Thätigkeit der Zellen die Erklärung suchte, wurde noch mit der bacterienfeindlichen Wirkung des Blutes und mit der Giftgewöhnung des thierischen Organismus gerechnet.

Wenn eins dieser Erklärungsprincipien nicht ausreichte, oder von experimentell arbeitenden Autoren als unrichtig erkannt wurde, so glaubte man auf dem Wege der Ausschliessung die anderen in Anspruch nehmen zu dürfen. So sagte Bouchard in seiner Rede auf dem X. internationalen medicinischen Congress, die vielleicht am prägnantesten den bisherigen Stand der Immunitätsfrage wiedergibt, Folgendes: „Ne parlons donc plus d'entraînement des leucocytes et d'accoutumance des cellules nerveuses aux poisons bactériens: c'est pure rhétorique“ und: „C'est en effet cet état bactéricide qui constitue la vaccination ou l'immunité acquise.“

Diese positive Erklärung kommt auf dasselbe hinaus, was Roger<sup>2)</sup> früher mit folgenden Worten ausdrückte: „La vaccination détermine dans l'organisme des modifications chimiques qui rendent

<sup>1)</sup> Genauere Mittheilungen hierüber werden in der Zeitschrift für Hygiene erfolgen.

<sup>2)</sup> „Contribution à l'étude de l'immunité acquise.“ 1890.

les humeurs et les tissus peu favorables à la végétation du microbe, contre lequel on a prénuni l'animal.“

Nun konnte der eine von uns (Behring) bei seinen Studien an diphtherieimmunem Ratten und an immunisirten Meerschweinchen feststellen, dass keine der oben erwähnten Theorien uns die Immunität dieser Thiere zu erklären vermogte, und er sah sich genöthigt, nach einem anderen Erklärungsprincip zu suchen. Nach mannichfachen vergeblichen Bemühungen zeigte sich in der diphtheriegift-zerstörenden Wirkung des Blutes von diphtherieimmunem Thieren die Richtung, in welcher die Unempfänglichkeit für Diphtherie zu suchen ist. Aber erst bei der Anwendung der bei der Diphtherie gemachten Erfahrungen auf den Tetanus sind wir zu Ergebnissen gelangt, die, soweit wir erkennen können, an Beweiskraft nichts zu wünschen übrig lassen.

Die im folgenden angeführten Experimente beweisen:

1. Das Blut des tetanusimmunem Kaninchens besitzt tetanusgiftzerstörende Eigenschaften.

2. Diese Eigenschaften sind auch im extravasculären Blut und in dem daraus gewonnenen zellenfreien Serum nachweisbar.

3. Diese Eigenschaften sind so dauerhafter Natur, dass sie auch im Organismus anderer Thiere wirksam bleiben, so dass man imstande ist, durch die Blut- bezw. Serumtransfusion hervorragende therapeutische Wirkungen zu erzielen.

4. Die tetanusgiftzerstörenden Eigenschaften fehlen im Blut solcher Thiere, die gegen Tetanus nicht immun sind, und wenn man das Tetanusgift nicht immunem Thieren einverleibt hat, so lässt sich dasselbe auch noch nach dem Tode der Thiere im Blut und in sonstigen Körperflüssigkeiten nachweisen.

Wir theilen zum Beweise für diese Behauptungen folgende grössere Versuchsreihe mit:

Auf eine Art, die an anderer Stelle genau beschrieben werden wird<sup>3)</sup>, wurde ein Kaninchen gegen Tetanus immunisirt. Bei der Prüfung des Grades der Immunität erhielt dasselbe 10 ccm einer keimhaltigen virulenten Tetanusbacillen-Cultur, von der für normale Kaninchen 0,5 ccm genügten, um dieselben ganz sicher am Tetanus zu Grunde gehen zu lassen. Jenes Kaninchen blieb ganz gesund.

<sup>3)</sup> In einer demnächst in der Zeitschrift für Hygiene erscheinenden Arbeit: Ueber die Eigenschaften des Tetanusgiftes, von Kitasato.

Dasselbe hatte aber nicht nur gegen die Infection mit lebenden Tetanusbacillen Immunität erlangt, sondern auch gegen das Tetanusgift; denn es vertrug das 20fache derjenigen Menge des Giftes ohne jeden Schaden, die genügt, um normale Kaninchen ausnahmslos zu tödten.<sup>1)</sup>

Diesem Kaninchen wurde aus der Carotis Blut entnommen.

Von dem flüssigen Blut, vor der Gerinnung, wurde einer Maus 0,2 ccm, einer anderen 0,5 ccm in die Bauchhöhle injicirt. Beide wurden mit 2 Controllmäusen nach 24 Stunden mit virulenten Tetanusbacillen geimpft, und zwar so stark, dass die Controllthiere schon nach 20 Stunden an Tetanus erkrankten und nach 36 Stunden starben. Beide vorbehandelten Mäuse dagegen blieben dauernd gesund.

Die grössere Menge des Blutes wurde stehen gelassen, bis sich daraus reichlich Serum abgeschieden hatte.

Von diesem Serum erhielten 6 Mäuse je 0,2 ccm in die Bauchhöhle eingespritzt; nach der 24 Stunden später erfolgten Infection blieben alle sechs dauernd gesund, während die Controllmäuse nach weniger als 48 Stunden an Tetanus starben.

Mit dem Serum lassen sich ferner auch therapeutische Erfolge in der Weise erzielen, dass man die Thiere zuerst infectirt, und dass hinterher das Serum in die Bauchhöhle eingespritzt wird.

Wir haben ferner mit dem Serum Versuche angestellt, welche geeignet sind, die enorme giftzerstörende Wirkung desselben zu zeigen.

Von einer 10tägigen Tetanuscultar, welche durch Filtriren keimfrei geworden war, genügte 0,00005 ccm, um eine Maus nach 4—6 Tagen, und 0,0001, um dieselbe nach weniger als 2 Tagen sicher zu tödten.

Nun haben wir 5 ccm Serum vom tetanusimmunen Kaninchen mit 1 ccm dieser Cultar vermischt, und 24 Stunden das Serum auf das in der Cultar enthaltene Tetanusgift einwirken lassen. Von dieser Mischung erhielten 4 Mäuse je 0,2 ccm, mithin 0,033 ccm Cultar, oder mehr als das 300fache der sonst für Mäuse tödlichen Dosis; sämmtliche 4 Mäuse blieben dauernd gesund; die Controllmäuse dagegen starben an 0,0001 der Cultar nach 36 Stunden.

Die Mäuse aus allen bisher aufgezählten Versuchsreihen, sowohl die, welche Serum in die Bauchhöhle eingespritzt bekommen hatten, wie die mit der Mischung von Tetanusgift mit Serum, sind dauernd immun geworden, soweit sich das bis jetzt hat erkennen lassen; sie haben später wiederholte Impfungen mit virulenten Tetanusbacillen überstanden, ohne auch nur eine Spur von Erkrankung zu zeigen.

Diese Thatsache ist deswegen ganz besonders bemerkenswerth, weil in den unzähligen Einzelversuchen keine Maus, kein Kaninchen, überhaupt kein bis jetzt geprüftes Thier tetanusimmun gefunden wurde, und weil auch die sehr lange Zeit im hiesigen hygienischen Institut fortgesetzten Versuche, auf eine der bisher bekannten Arten Thiere gegen Tetanus zu immunisiren, gänzlich erfolglos geblieben sind.

Wir dürfen daher wohl den Schluss ziehen, dass die oben ausgesprochene Auffassung des Zustandekommens der Immunität, welche sofort und ohne jede Schwierigkeit eine sicher wirksame und für

<sup>1)</sup> Man könnte geneigt sein, diese auf „Giftwiderständigkeit“ beruhende Immunität unter den Begriff der „Giftgewöhnung“ zu subsumiren. Ich hebe aber ausdrücklich hervor, dass die Giftgewöhnung mit der hier in Frage kommenden giftzerstörenden Wirkung des Blutes nichts zu thun hat. Wie ich in meiner demnächst in der Zeitschrift für Hygiene erscheinenden Arbeit: „Ueber Desinfection, Desinfectionsmittel und Desinfectionsmethoden“ auseinandergesetzt habe, kann man je nach der Auffassung der Natur der in Frage kommenden Bacteriengifte diese giftfeindliche Wirkung als „antitoxisch“ oder „antiformentativ“ bezeichnen, im Gegensatz zu „antiseptisch“ und „desinfectirend“, welche beiden letzteren Ausdrücke für die feindliche Wirkung gegenüber dem lebenden Infectionsmaterial in Gebrauch sind.

Thatsächlich aber werden wir auch die bakteriengiftfeindlichen Wirkungen nicht vollständig vom Begriff der Desinfection ausschliessen können. Behring.

die Thiere ganz unschädliche Immunisirungsmethode entdecken liess, auch einem sehr weitgehenden Causalitätsbedürfniss Genüge leistet.

Selbstverständlich wurden überall auch Controllversuche ausgeführt mit dem Blut und dem Serum nicht immunen Kaninchen; Blut und Serum erwiesen sich therapeutisch sowohl, wie in bezug auf die Beeinflussung des Tetanusgiftes als gänzlich unwirksam.

Dasselbe gilt von Rinder-, Kälber-, Pferde-, Hammelserum, wie besondere Versuche ergeben haben.

Auch das Blut innerhalb der Gefässe lebender nicht immuner Thiere besitzt keine tetanusgiftzerstörenden Eigenschaften, wie aus folgendem mehrfach wiederholten Versuch hervorgeht:

Kaninchen, welche 0,5 ccm einer giftigen keimfreien Tetanuscultar subcutan injicirt bekommen, gehen nach 5—6 Tagen unter typischen Tetanuserscheinungen zu Grunde. Bei der Section findet sich fast ausnahmslos ein seröses Transsudat in der Brusthöhle.

Von diesem Transsudat genügen nun durchschnittlich 0,3 ccm, um eine Maus tetanisch erkranken zu lassen und zu tödten, und in eben derselben Dosis ruft auch das Blut des tetanusvergifteten Thieres wiederum Tetanus bei Mäusen hervor.

Wir unterlassen es an dieser Stelle, aus unseren Resultaten diejenigen Consequenzen zu ziehen, die — wie sie sich für die Auffindung therapeutisch wirksamer Mittel bei Thieren schon jetzt fruchtbar erwiesen haben — vielleicht auch für die Behandlung des diphtheriekranken und des tetanuskranken Menschen nützlich werden können.

Nur auf eins möchten wir zum Schluss noch aufmerksam machen.

In früheren Zeiten hat die Bluttransfusion als ein zwar heroisches, aber in gewissen Fällen überaus wirksames Heilverfahren gegolten; in neuerer Zeit glaubt man mit physiologischer Kochsalzlösungen das gleiche leisten zu können. Demgegenüber mahnen unsere Versuchsergebnisse eindringlichst, des Wortes eingedenk zu bleiben: „Blut ist ein ganz besonderer Saft“.

## II. Ein Fall von tiefliegendem Carcinom am Vorderarm nebst Bemerkungen über schwer diagnostizirbare Carcinome.<sup>1)</sup>

Von Prof. Helferich in Greifswald.

Wenn ich Ihnen heute diesen alten Patienten vorstelle, so geschieht es weniger wegen seines jetzigen Zustandes; doch ist derselbe nicht ohne Interesse, weil Sie sich von der guten Form der Schulter nach Exarticulation des Armes überzeugen können. Ich pflege seit geraumer Zeit bei den Operationen am Lebenden, wie bei Demonstrationen an der Leiche nach der Exarticulation des Armes den Vorsprung des Acromion und ein Stück des Processus coracoideus wegzunehmen; an unserem Patienten hier bemerken Sie die gleichmässig rundliche Form des Stumpfes, welche auf diese Weise erreicht wird.

Grösseres, und wie ich glaube, principiell Interesse verdient der Fall durch das Leiden, welches zur Exarticulation des Armes die Veranlassung gab. Es handelte sich nämlich um ein von der Haut unabhängiges, in der Muskulatur ausgebreitetes Carcinom am Vorderarm. Die Geschichte des Falles möchte ich Ihnen in Kürze mittheilen<sup>2)</sup>:

Der 78 jährige Fischer Kahmke kam als rüstiger und kräftiger Mann in die hiesige chirurgische Klinik wegen einer wachsenden Geschwulst am rechten Vorderarm. Er datirt dieses Leiden von einer Ueberanstrengung seines rechten Armes um Michaelis 1888, als er eine schwere Kiste hob. Seitdem will Patient die Entstehung der Geschwulst an der Beugeseite seines Vorderarmes beobachten, anfangs in der oberen Hälfte. Bald darauf war die Geradestreckung der Finger nicht mehr möglich. Massage, Salben etc. waren erfolglos. Schliesslich (die letzten 3 Wochen) wurde Patient arbeitsunfähig, da die Haut über der rasch wachsenden Geschwulst roth und heiss, gespannt und schmerzhaft wurde.

Der Status praesens am 7. December 1889 ergab als wesentliches eine hochgradige Schwellung des rechten Vorderarmes, vornehmlich an der Beugeseite, im ganzen von spindelförmiger Beschaffenheit. In der oberen Hälfte des Vorderarmes ist der Tumor am grössten und zeigt hier lebhaft entzündungsartige Erscheinungen; die

<sup>1)</sup> Vorstellung und Vortrag im Greifswalder medicinischen Verein.

<sup>2)</sup> cf. Dissertation von Dr. PflaGRAF, Greifswald 1889.